

Ervenyesség: ~~szellemi tulajdon~~ ~~szellemi tulajdon~~

Bejelentés ügyszám:	P9200390	Bejelentés napja:	19920207
Közzétételi szám:	60438	Közzététel napja:	19920928
Lajstromszám:	209609	Megadás napja:	19940531
		Megadás meghírdetése:	19940928

Elsőbbségi adatok: EP91101817 - 19910209
NSZO: A61K-031/635; A61K-031/405; A61K-031/19; A61K-009/72

Magyar cím:

Eljárás asztmaellenes hatású, inhalálás útján adagolható, szinergetikus gyógyászati készítmények előállítására

Angol cím:

PROCESS FOR PRODUCTION OF INHALED SYNERGETIC PREPARATIONS WITH ANTI-ASTHMATIC EFFECT

Bejelentő:

Hoechst Ag., Frankfurt/Main, DE

Feltaláló:

dr. Bianco, Sebastiano, Milánó, IT

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

Kivonat:

A találmány szerinti eljárással előállított, inhalálás útján adagolható, asztmaellenes hatású szinergetikus gyógyászati készítmények hatóanyagként a kacs-diuretikum furoszemid és a nem-steroid gyulladáscsökkentő acetil-szalicilsav vagy indometacin kombinációját tartalmazzák, 1:(520) tömegarányban.

A fenti két különböző típusú hatóanyag kombinációja stabil védőhatást fejt ki késői asztmatikus reakciót mutató betegekben a 7. és 8. óra között, amikor a hatóanyagokkal külön-külön végzett kezelés hatása már progresszíven csökken.

Igéypont:

1. Eljárás asztma-ellenes, inhalálás útján adagolható, szinergetikus gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként furoszemid kacs-diuretikum és acetil-szalicilsav vagy indometacin nem-steroid gyulladáscsökkentő kombinációját tartalmazzák, azzal jellemezve, hogy 5-20 tömegrész nem-steroid gyulladáscsökkentőt 1 tömegrész furoszemiddel összekeverünk, és a keveréket ismert módon inhalálás útján adagolható készítménnyé formáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként acetil-szalicilsavat és furoszemidet alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként indometacint és furoszemidet alkalmazunk.

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

209 609 B

(21) A bejelentés száma: 390/92
(22) A bejelentés napja: 1992. 02. 07.
(30) Elsőbbségi adatok:
91 101817 1991. 02. 09. EP

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/635
A 61 K 31/405
A 61 K 31/19
A 61 K 9/72

(40) A közzététel napja: 1992. 09. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 09. 28. SZKV 94/09

(72) Feltaláló:

dr. Bianco, Sebastiano, Milánó (IT)

(73) Szabadalmas:

Hoechst Ag., Frankfurt/Main (DE)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) Eljárás asztmaellenes hatású, inhalálás útján adagolható, szinergetikus gyógyászati készítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány szerinti eljárással előállított, inhalálás útján adagolható, asztmaellenes hatású szinergetikus gyógyászati készítmények hatóanyagként a kacs-diuretikum furoszemid és a nem-szteroid gyulladáscsökkentő acetil-szalicilsav vagy indometacin kombinációját tartalmazzák, 1:(5–20) tömegarányban.

A fenti két különböző típusú hatóanyag kombinációja stabil védőhatást fejt ki késői asztmatikus reakciót mutató betegekben a 7. és 8. óra között, amikor a hatóanyagokkal külön-külön végzett kezelés hatása már progresszíven csökken.

latív dózis-hatás görbe interpolálásával kiszámítottuk a 15% vagy 20% FEV₁ csökkenést (PD₁₅ vagy PD₂₀) okozó UNW dózist.

Kísérleti terv

Az inhalált NSAID inhalált furoszemid UNW-indukálta hörgő-összehúzódnak elleni antireaktív aktivitására kifejtett hatásának vizsgálatára először megvizsgáltuk az L-ASA hatását 7, UNW-re előzetes provokálás szerint pozitív választ adó betegen (1. táblázat), a vakpróba, kereszt-vizsgálatban, placebóval összehasonlítva, a randomizálásra véletlenszerűen számozott táblát alkalmazunk. Mindegyik beteg esetében 4 hörgő-provokálást végeztünk UNW-vel, 2–7 napos intervallum alatt. Az egyes vizsgálatok előtt a betegeknek vagy 90 mg/ml koncentrációjú, sóoldattal készült L-ASA-oldatot (50 mg/ml acetil-szalicilsavnak felel meg, Flectadol^R, Maggioni–Winthrop S. p. A., Milánó, Olaszország), vagy placebót (normál sóoldatot) adtunk 10 percen keresztül, 0,18 ml/perc teljesítményre állított jet-aeroszolkepző készülék (Soffio, Markos, Monza, Olaszország) segítségével, majd újabb 10 percen keresztül 10 mg/ml koncentrációjú furoszemidből (Lasix^R, Hoechst) vagy placebóból készült aeroszolt adtunk a betegeknek. Ezután a fent ismertetett módon végrehajtottuk az UNW-vizsgálatot.

Az L-ASA-tól eltérő ciklooxigenáz-inhibitorok hatásának vizsgálatára összehasonlító kísérletben a vizsgálatot a fenti protokoll szerint két betegben végeztük, azzal az eltéréssel, hogy L-ASA helyett 5 mg/ml koncentrációjú indometacinoldatot adagoltunk inhalálással.

Ezenkívül 4 további betegben meghatároztuk az indometacin és furoszemid hatását a fenti protokoll szerint, azzal az eltéréssel, hogy 5 mg/ml koncentrációjú indometacin oldatból 3 ml-t adagoltunk, és az UNW PD₂₀-at és PD₁₅-öt határoztuk meg.

B) Allergén-specifikus hörgő-provokálás vizsgálata

Specifikus allergénnel való hörgő-provokálásra korai elzáródási választ adó, allergiás asztmában szenvedő önkéntesekkel frissítettük fel az allergiás gyógykezelés alatt álló beteganyagot. Az összes betegnek volt allergiás asztma és/vagy nátha kórtörténete, azonnali pozitív bőrreakciót mutatott a klinikailag releváns allergénre, vagy tünetmentes volt, vagy csak enyhe légzési tünetekre mutatott, FEV₁ alapértéke a várt érték 70%-ánál magasabb volt, és legalább 4 hete légzőszervi fertőzésektől mentes volt. Egyik beteg sem állt kezelés alatt, vagy legfeljebb alkalmanként helyi kezelést kapott, amelyet a provokálás előtt legalább 10 órán keresztül szüneteltettünk. A pollenre allergiás betegeket a pollen-szezonon kívüli időben vizsgáltuk.

Módszerek

A specifikus hörgő-provokálást a N. Engl. J. Med. 321, 1069–1073 (1989) irodalmi helyen ismertetett módon végeztük.

Előzetes hörgő-provokálás során az allergént (Frazoni Alfa, Dome/Hollister–Stier, Bayropharm Italian, Milánó, Olaszország) doziméterrel (MEFAR, Bovezza, Olaszország) adagoltuk. A készüléket a vizsgálatot végző személy manuálisan működtette, és azzal egy

fújásra 3,7 µl anyagot adagolt 0,6 másodperc alatt, az egyes adagok között 6 másodperc szünettel.

Az allergént fiziológiás sóoldatban oldottuk, 40 aktivitási egység (AU)/ml koncentrációban, maximálisan 2,4 AU dózis adagolására (0,15 AU/fújásnak felel meg), vagy 160 AU/ml koncentrációban maximálisan 9,6 AU dózis adagolására (0,6 AU/fújásnak felel meg), vagy 320 AU/ml koncentrációban (1,2 AU/fújásnak felel meg) nagyobb dózisok adagolására. Az Au-t a gyártó határozta meg, Radio Allergy Sorbent Test (RATS) gátlási vizsgálatot alkalmazva, bőr-bioreaktivitást mutató referencia preparátummal végzett összehasonlítás. Az FEV₁-et és a csúcs-kilégzés átfolyási sebességét (PEFR) száraz spirométer (Vitalograph, Buckingham, Anglia) és mini-Wright Peak Flow Meter (Clement Clarke International LTD., London, Anglia) alkalmazásával mértük az első 0,15 AU dózis beadása előtt, és 10 perccel annak beadása után. A vizsgálatot ezután az allergén dózisának megkettőzésével megismételtük, amíg 25%, vagy nagyobb FEV₁ csökkenést tapasztaltunk az alapértékhez képest, vagy elértük a maximális 19,2 AU allergén dózist. Ezután kiszámítottuk a 25% FEV₁ csökkenést okozó provokatív allergén dózist (PD₂₅) a fél-logaritmus papíron ábrázolt kumulatív dózis-hatás görbe interpolálásával. A késői asztmatikus reakció fellépésének igazolására a légzőfunkciót minden egyes provokálás után 8 órán keresztül 60 perccel mértük spirométer vagy csúcs-átfolyásmérő segítségével. Késői allergiás válasznak azt tekintettük, ha az alapértékhez képest 15%, vagy annál nagyobb csökkenést mértünk 3 óra, vagy több elteltével, és mutatkoztak a hörgő-asztma tünetei is. Kontroll vizsgálatot is végeztünk, azonos időpontban egy másik napon, allergénnel való provokálás nélkül, és a nap folyamán 10%, vagy annál nagyobb ingadozást mutató betegeket klinikailag instabilnak tekintettük és a kísérlethez kizártuk.

Kísérleti terv

Két különböző kísérletben vizsgáltuk egy NSAID és furoszemid kombinációjának hatását inhalációs adagolás esetén allergén-provokálásra adott hörgő-válaszokra.

Az első vizsgálat során L-ASA-val végzett előkezelés hatását vizsgáltuk azonnali allergiás hörgő-válaszra, három betegben, kettős vakpróba, placebóval összehasonlított keresztvizsgálatban, a randomizáció biztosítására rendszertelen számozású táblát alkalmazva.

Mindegyik betegnél négy hörgő-provokálást végeztünk, 4–14 nap alatt, egy előzetes vizsgálatban meghatározott PD₂₅ értéknek megfelelő allergén egyszeri dózisával. Az egyes vizsgálatok előtt a betegek vagy 4 ml 90 mg/ml koncentrációjú, sóoldattal készült, 50 mg/ml acetil-szalicilsavnak megfelelő L-ASA-oldatból (Flectadol^R, Maggioni–Winthrop S. p. A., Milánó, Olaszország), vagy placebóból (normál sóoldat) készült aeroszolt kaptak 8 percen keresztül, jet-aeroszolkepző készülék (Mod. Soffio, Markos, Monza, Olaszország) segítségével, amelynek kimenő teljesítményét 0,27 ml/percre állítottuk, majd újabb 8 percen keresztül 4 ml 10 mg/ml koncentrációjú furoszemidoldatból (Lasix^R, Hoechst) vagy placebóból készült aeroszolt kap-

a tény, hogy a két hatóanyag kombinációjával végzett kezelés teljesen kioltotta mind az azonnali, mind a késői reakciót, az FEV₁ (6. ábra) és a sRaw (7. ábra) mért értékei szerint. A placebohoz viszonyítva az átlagos védőhatás a 0. időponttól a kezelés utáni 8. óráig 49±23% az L-SA, 85±18% a furoszemid és 109±11% a kettő kombinációja esetén az FEV₁-re, és 35±20%, 71±14%, illetve 83±6% az sRaw-t tekintve.

Eredmények értékelése

A fenti adatok világosan mutatják, hogy az inhalált NSAID-k jelentős mértékben potenciózzák az inhalált furoszemid antireaktív hatását nem-specifikus és specifikus ingerekre. Ez a potenciózó hatás különösen jelentős az UNW-vel végzett kísérletekben, ahol csak dózistól függő kis hatást kaptunk a külön-külön alkalmazott hatóanyagokkal, a kettő kombinációjához viszonyítva, de az allergénre adott korai és késői reakciók esetében is megfigyelhető, jelezvén a fenti kombináció potenciális gyógyászati értékét. Általánosan megegyeznek abban a vélemények, hogy az azonnali elzáródási reakció az allergiás hörgő-reakcióknak csak a kezdeti eseményét jelenti, és újabban felismerték, hogy a késői asztmatikus reakció – amely a betegek mintegy 50%-ában követi az azonnali választ – sokkal szorosabb kapcsolatban az allergiás hörgő-asztmában szerepet játszó alapvető patogén mechanizmusokkal. A késői reakció klinikai tüneteket okoz, és a terápiás válaszok inkább a klinikai asztmával kapcsolatosak, és nehezebb azt szabályozni, mint a korai reakciót [A. Rev. Respir. Dis. 116, 573–588 (1977); és Am. Rev. Respir. Dis. 136, 740–751 (1987)].

Valójában talán a legjelentősebb találmányi felismerés, hogy a fenti két hatóanyag kombinációja kiváló és stabil védőhatást fejt ki késői asztmatikus reakciót mutató betegekben a 7. és a 8. óra között, amikor a két hatóanyaggal külön-külön végzett kezelés hatása már progresszíven csökken.

A NSAID-k furoszemid antireaktív aktivitását potenciózó hatása meglepő volt, különösen akkor, ha figyelembe vesszük a két hatóanyag közötti antagonista kölcsönhatást a vese-funkcióra.

A fenti adatok világosan mutatják, hogy az inhalálással adagolt NSAID-k és furoszemid által kifejtett fokozott antireaktív aktivitás új gyógyászati stratégia kialakítására alkalmazható a funkcionális hörgő-hiperreaktivitás és a klinikai asztma kezelésében.

Az ábrákat az alábbiakban ismertetjük.

1. ábra: Alapértékhez viszonyított átlagos FEV₁ csökkenés desztillált vízből képzett UNW különböző dózisaira, különböző kezelések esetén, 7 asztmás betegből álló csoporton.
PR: előzetes vizsgálat
PL: placebo
F: inhalált furoszemid
L-SA: inhalált lizin-monoacetil-szalicilát
L-SA + F: inhalált lizin-monoacetil-szalicilát + furoszemid.

2. ábra: Átlagos PD₂₀ UNW-re, L-SA-val furoszemiddel, illetve a kettő kombinációjával végzett aeroszolkezelés után. A szakasz az m±SE értéket jelenti.

3. ábra: Indometacin és furoszemid antireaktív aktivitásának szinergizmusa UNW-ra adott hörgő-válaszra az FEV₁ (balra), illetve az sRaw (jobbra) változásának mérésével. Két hasonló eredményt adó két vizsgált beteg közül az egyik eredményeit ábráztuk.

4. ábra: Inhalált L-SA potenciózó hatása inhalált furoszemid védőhatására korai asztmatikus reakció ellen, 3 betegen, az FEV₁%-os változásában (M±SE) kifejezve, a kezelés utáni alapértékhez (lásd 6. ábrát) viszonyítva. Az FEV₁ alapérték általános 90±2%-a a vártnak;

üres kör: placebo,

betöltött kör: furoszemid,

üres háromszög: L-SA,

betöltött háromszög: L-SA + furoszemid.

5. ábra: Inhalált L-SA potenciózó hatása inhalált furoszemid védőhatására korai asztmatikus reakció ellen, 3 betegen, az sRaw%-os változásában (M±SE) kifejezve, a kezelés utáni alapértékhez (lásd 6. ábrát) viszonyítva.

6. ábra: Inhalált L-SA potenciózó hatása inhalált furoszemid védőhatására korai és késői asztmatikus reakció ellen, 5 betegen, az FEV₁%-os változásában (M±SE) kifejezve, a kezelés utáni alapértékhez viszonyítva. Az FEV₁ alapérték 92±3%-a a vártnak.

7. ábra: Inhalált L-SA potenciózó hatása inhalált furoszemid védőhatására késői asztmatikus reakció ellen, 5 betegen, az sRaw%-os változásában (M±SE) kifejezve, a kezelés utáni alapértékhez (lásd 6. ábrát) viszonyítva.

1. táblázat

Inhalált L-SA hatása furoszemid antireaktív aktivitására UNW-indukálta hörgő-reakciók ellen (betegek jellemzői)

Szám	Nem ^c	Kor	FEV ₁ (liter)	Várt érték %-a	Allergia ^a	Terápia ^b
1.	F	28	3,10	106	GR	B2
2.	M	44	2,18	81	–	B2+CS
3.	M	22	3,75	94	GR	B2+CS
4.	M	41	3,52	88	–	B2+CS
5.	M	34	3,56	86	DP	B2+CS
6.	F	39	2,19	87	–	B2+CS
7.	F	47	2,01	82	GR	B2+CS

^a DP: dermatofagoidok; GR: fű-pollen

^b B2: inhalált β₂-agonista; CS: inhalált szteroid

^c M: férfi; F: nő

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

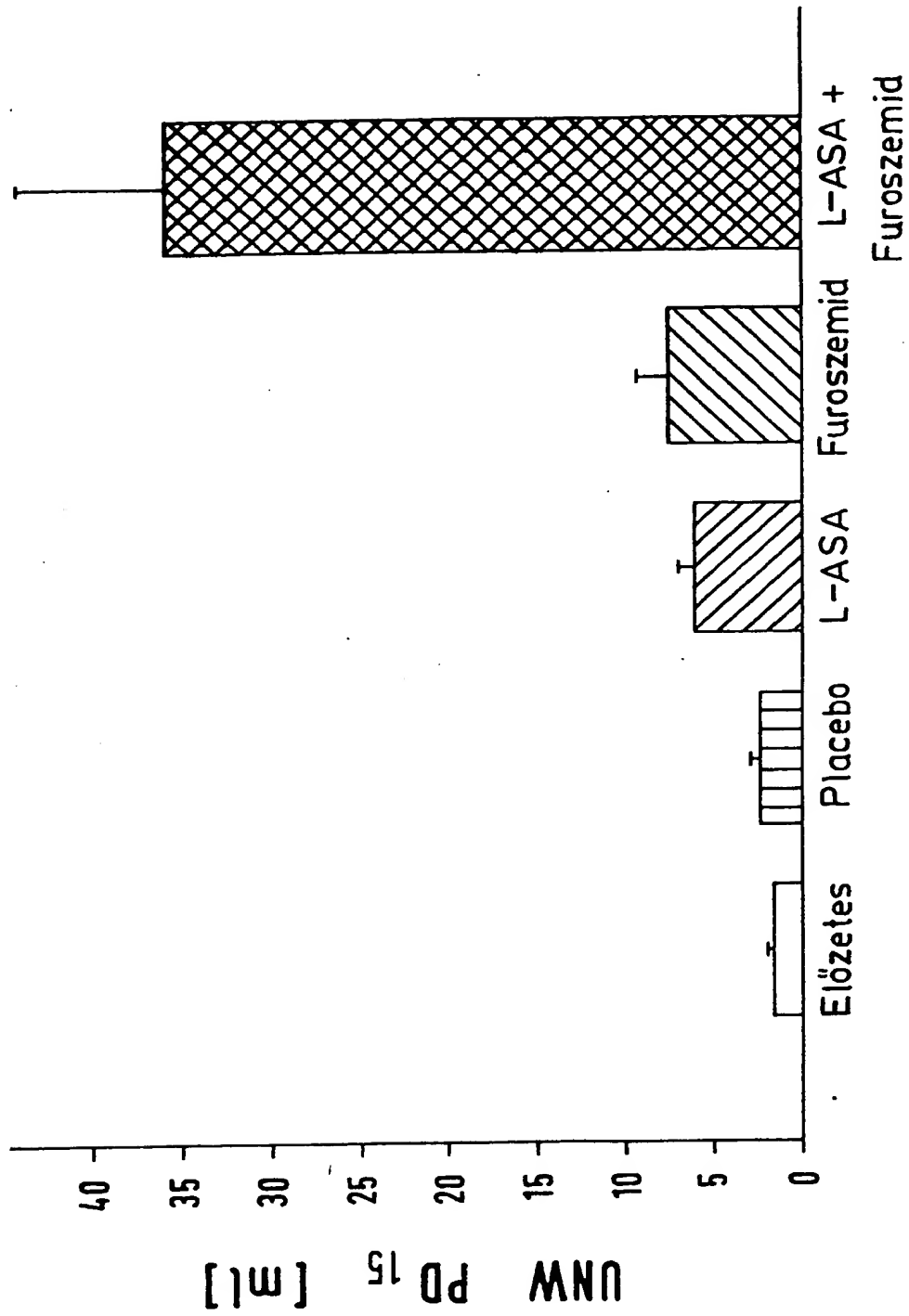
1. Eljárás asztma-ellenes, inhalálás útján adagolható, szinergetikus gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek hatóanyagként furoszemid kacs-diuretikum és acetyl-szalicilsav vagy indometacin nem-szteorid gyulladáscsökkentő kombinációját tartalmazzák, *azzal jellemezve*, hogy 5–20 tömegrész nem-szteorid gyulladáscsökkentőt 1 tömegrész furo-

5

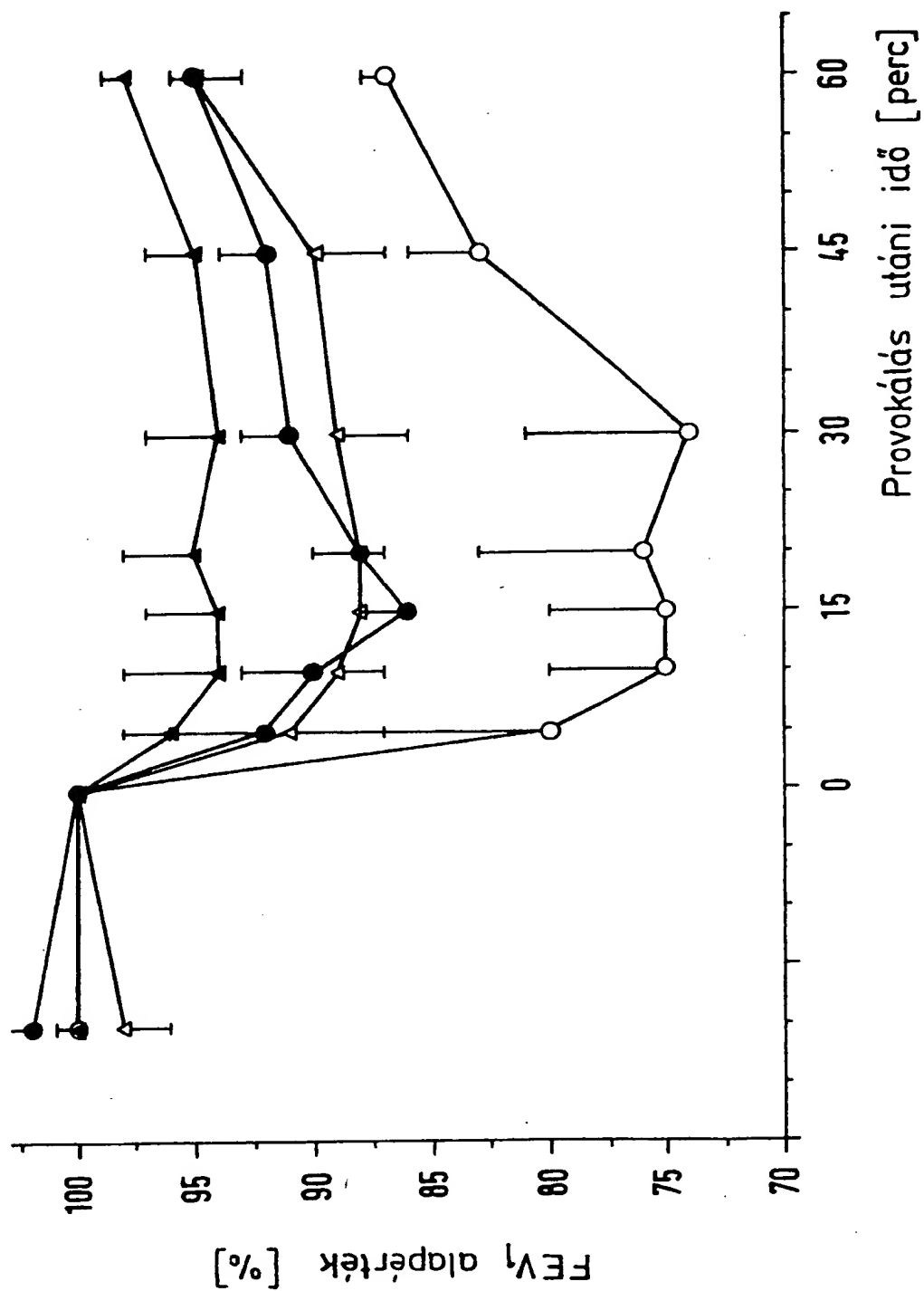
szemiddel összekeverünk, és a keveréket ismert módon inhalálás útján adagolható készítménnyé formáljuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként acetyl-szalicilsavat és furoszemidet alkalmazunk.

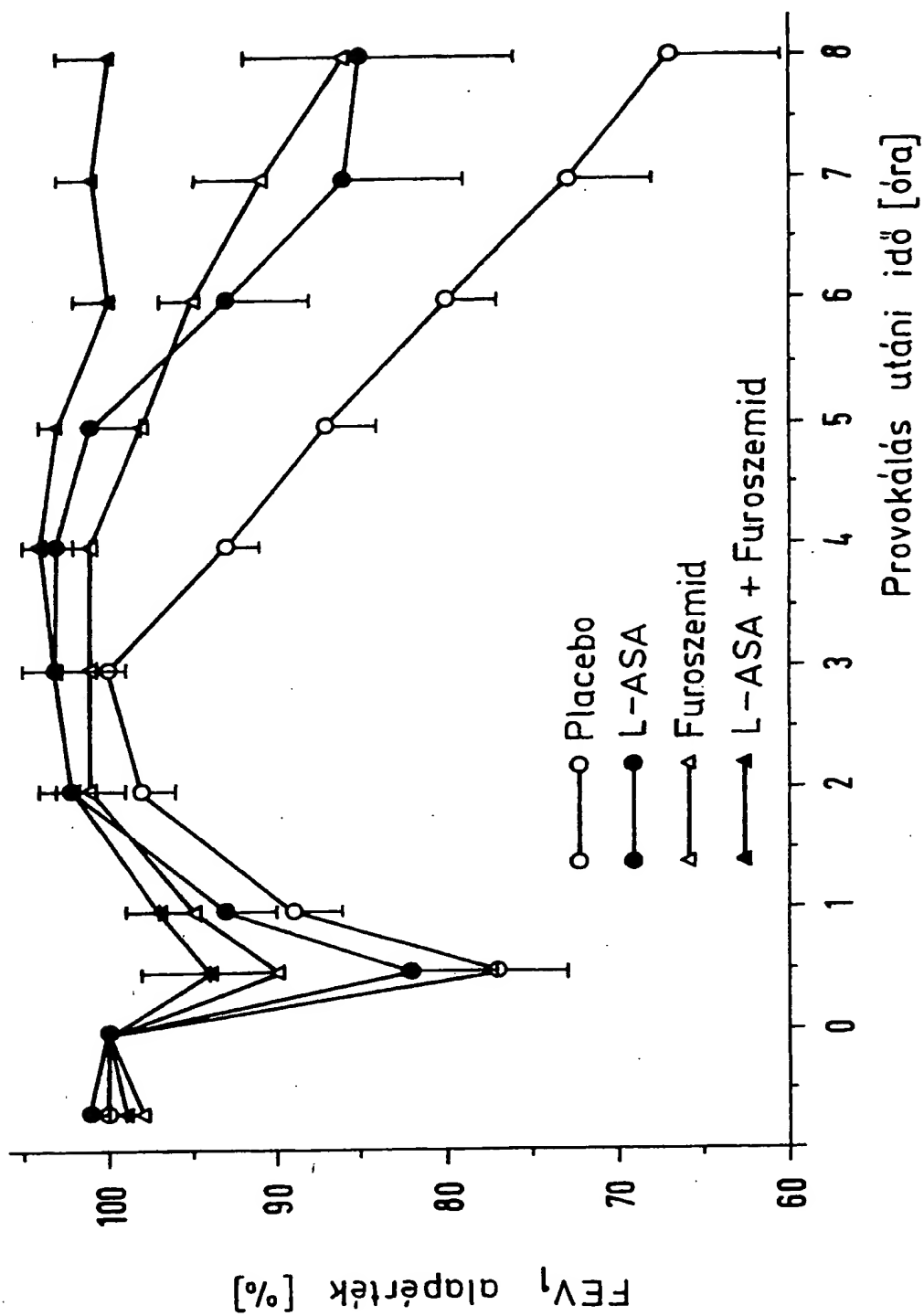
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként indometacint és furoszemidet alkalmazunk.



2.ÁBRA



4. ÁBRA



6.ÁBRA